

1/3,AB/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002278397

WPI Acc No: 1979-77606B/ 197943

Antimicrobial N(2)-tert-butyl tetracycline derivs. - prepd. by
dehalogenation and reduction of

N(2)-tert-butyl-11a-halo-6-demethyl-6-deoxy-6-methylene-5-hydrox-
y-tetracycline

Patent Assignee: PLIVA PHARM & CHEM FAB (PLIV)

Inventor: CAKARA M; NARANDZA A; SUSKOVIC B

Number of Countries: 003 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2820983	A	19791018				197943 B
GB 1593927	A	19810722				198130
SU 910115	A	19820228				198301
DE 2820983	C	19840620				198426

Priority Applications (No Type Date): YU 78869 A 19780412

Abstract (Basic): DE 2820983 A

New tetracycline derivs. are

N2-tert-butyl-6-demethyl-6-deoxy-6-methylene-5-hydroxytetracyclin- e
(I) and N2-tertbutyl-6-deoxy-5-hydroxytetracycline (II).

(I) and (II) have antimicrobial activity. Thus, (I) has MIC's
against Staphylococcus aureus ATCC 6538-p, Micrococcus pyogenes NC TC
2097, Sarcina Lutea ATCC 9431, Bacillus subtilis ATCC 6633 and
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031 of 0.5, 2.5, 5.0, 1.0 and 2.0 mcg/ml,
respectively. Corresponding figures for
6-demethyl-6-deoxy-6-methylene-5-hydroxytetracycline are 0.5, 0.5, 0.5,
0.75 and 0.2 mcg/ml.

?

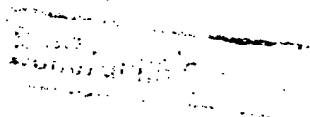
⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/19

⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 28 20 983 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 20 983

⑫

Aktenzeichen: P 28 20 983.8

⑬

Anmeldetag: 12. 5. 78

⑭

Offenlegungstag: 18. 10. 79

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

12. 4. 78 Jugoslawien P 869-78

⑮

Bezeichnung:

Tert.-Butylderivate des 5-Hydroxytetracyclins und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑰

Anmelder:

Pliva pharmazeutische und chemische Fabrik, Zagreb (Jugoslawien)

⑰

Vertreter:

Schiff, K.L.; Föner, A.v., Dr.; Strehl, P., Dipl.-Ing.; Schübel-Hopf, U., Dr.; Ebbinghaus, D., Dipl.-Ing.; Finck, D., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑰

Erfinder:

Cakara, Marica, Dipl.-Ing.; Narandza, Amalija, Dipl.-Ing.; Suskovic, Bozidar, Dipl.-Ing.; Vajtner, Zlatko, Dr.-Chem.; Djokic, Slobodan, Dr.-Chem.; Tamburasev, Zrinka, Dr.-Chem.; Zagreb (Jugoslawien)

DE 28 20 983 A 1

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

PATENTANWÄLTE

SCHIFF v. FÜNER STREHL. SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 95 01 60, D-8000 MÜNCHEN 95

2820983

PLIVA Pharmazeutische und
Chemische Fabrik

KARL LUDWIG SCHIFF
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 49 20 54
TELEX 5-23 568 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

DEA-18584

12. Mai 1978

TERT.-BUTYLDERIVATE DES 5-HYDROXYTETRACYCLINS
UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

Patentansprüche

1. N^2 -tert.-Butyl-6-demethyl-6-deoxy-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin.
2. N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin.
3. Verfahren zur Herstellung von N^2 -tert.-Butylderivaten des 5-Hydroxy-tetracyclins, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß man N^2 -tert.-Butyl-11a-halo-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin zu N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin dehalogeniert, das man katalytisch zu N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin reduziert.
4. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß man die Dehalogenierung in einer elek-

909842/0573

ORIGINAL INSPECTED

BEST AVAILABLE COPY

- 2 -

2820983

trolytischen Zelle an einer Metall- oder Graphitkathode bei Raumtemperatur unter kontrolliertem Kathodenpotential oder konstantem Strom durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß man die Dehalogenierung mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Triphenylphosphin, durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3, 4 und 5, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man nach der Dehalogenierung aus dem Reaktionsgemisch in bekannter Weise das N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin isoliert.

7. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß man das nach Anspruch 6 gewonnene Produkt oder seine nach den Ansprüchen 4 und 5 gewonnene Lösung in Anwesenheit von Edelmetallsalzen und Triphenylphosphin bei einer Temperatur von 50 bis 80°C und einem Wasserstoffdruck von 5 bis 75 Atmosphären katalytisch reduziert.

8. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß man das nach Anspruch 6 gewonnene Produkt oder seine nach den Ansprüchen 4 und 5 gewonnene Lösung in Anwesenheit von 5 bis 10%-igem Rhodium auf Kohle bei einer Temperatur von 50 bis 70°C und einem Wasserstoffdruck von 3,5 bis 50 Atmosphären katalytisch reduziert.

909842/0573

BEST AVAILABLE COPY

- 3 -

2820983

9. Verfahren nach den Ansprüchen 3, 7 und 8, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man nach der Reduktion das
Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat unter vermindertem
Druck zur Trockne eindampft und aus dem Trockenrückstand das
N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin in bekannter
Weise isoliert.

800842/0573

Beschreibung

Die Erfindung betrifft N^2 -tert.-Butyl-6-demethyl-6-deoxy-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (im weiteren Text N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin) und N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin als neue Verbindungen in der Reihe der 5-Hydroxy-tetracycline, die antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es ist bekannt, daß N^2 -Alkylderivate des Anhydrotetracyclins, des Anhydrooxytetracyclins und Anhydrochlortetracyclins durch die Kondensation von Olefinen oder tertiären Alkoholen auf die Nitrilgruppe der entsprechenden Tetracycline hergestellt werden (GB-PS 800 699, GB-PS 808 702, US-PS 3 028 409).

Ebenso ist es bekannt, daß N^2 -tert.-Butyl-11a-halo-6-methylen-tetracycline durch die Umsetzung der entsprechenden 11a-Halo-6-methylen-tetracyclinnitrile mit tert.-Butanol hergestellt werden.

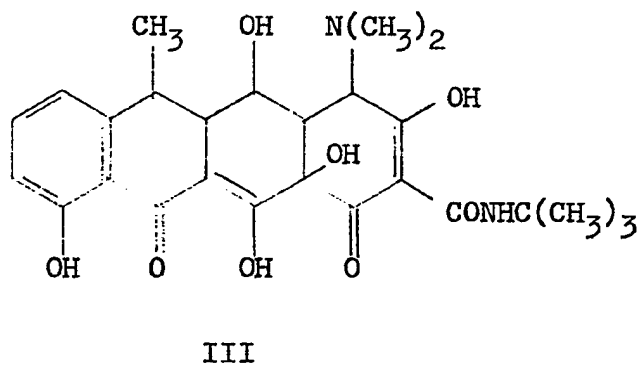
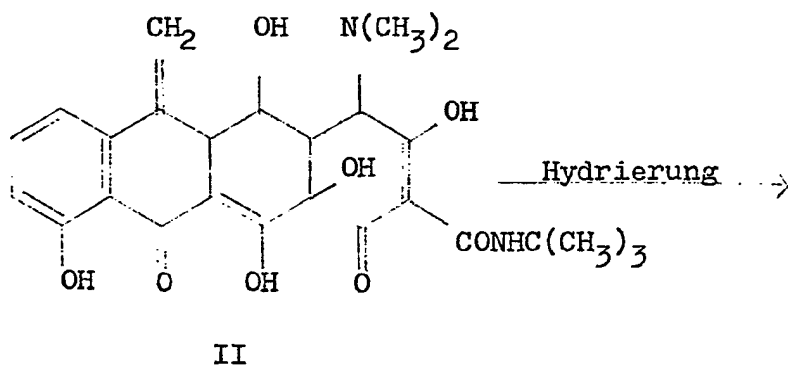
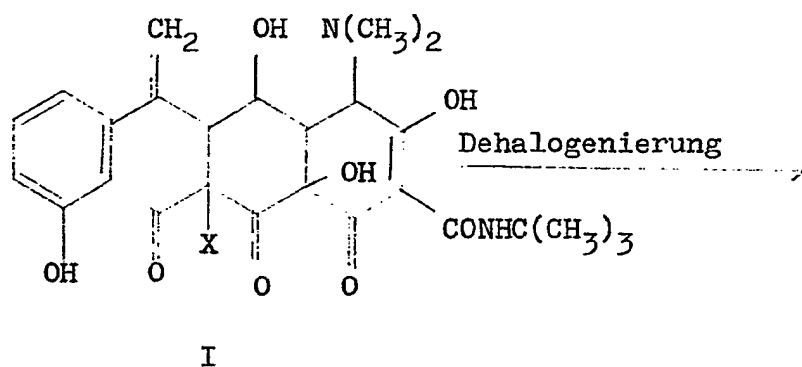
Es wurde nun gefunden, daß durch Dehalogenierung von N^2 -tert.-Butyl-11a-halo-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (I) das N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (II) gewonnen wird, das katalytisch zu N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin (III) reduziert wird.

Das Verfahren wird durch das folgende Schema dargestellt:

BEST AVAILABLE COPY

- 5 -

2820983



X = Cl, Br

909842/0573

Erfindungsgemäß wird derart gearbeitet, daß die Dehalogenierung von N^2 -tert.-Butyl-11a-halo-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (I) elektrochemisch oder chemisch durchgeführt wird. So z.B. wird die elektrochemische Dehalogenierung in einer elektrolytischen Zelle an einer Metall- oder Graphitkathode bei Raumtemperatur unter kontrolliertem Kathodenpotential oder konstantem Strom durchgeführt. Die Dehalogenierung kann auch mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Triphenylphosphin, durchgeführt werden.

Das gewonnene N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (II) kann in üblicher Weise isoliert und kristallisiert werden oder nach der Dehalogenierung kann in der Reaktionslösung eine Reduktion zu N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin erfolgen. Die Reduktion der exocyclischen Methylengruppe kann unter den Bedingungen der homogenen oder heterogenen Katalyse durchgeführt werden. Bei dem ersten Verfahren wird die Reduktion in Lösung unter Zusatz von Rhodiumtrichlorid und Triphenylphosphin (1:5), die in situ einen löslichen Komplex bilden, durchgeführt, während nach dem zweiten Verfahren 5 bis 10%-iges Rhodium auf Kohle und Triphenylphosphin verwendet werden. In beiden Fällen wird vorzugsweise das α -Isomere von N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin gebildet. Die Hydrierung wird bei erhöhter Temperatur (bis 80°C) und Wasserstoffdruck von 3,5 bis 75 Atmosphären durchgeführt. In Abhängigkeit von Druck und Temperatur wird die Reduktion 4 bis 24 Stunden durchgeführt. Nach beendeter Hydrierung wird die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat bei verringertem Druck zur Trockne eingedampft und aus dem Rückstand wird das α - N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin isoliert. Durch die Dünnschichtchromatographie (stationäre Phase: Kieselgel in 5%-iger Lösung von Natriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure, pH 7,5; mobile Phase: Aceton-Äthylacetat-Wasser 8:4:1,2) wurde ermittelt, daß durch die Reduktion

fast quantitativ das α -Isomere des N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclins entsteht, während das β -Isomere nur in Spuren anwesend ist.

Die Struktur der neuen Verbindungen wurde durch IR-, UV- und NMR-Spektren sowie durch die Durchführung bestimmter chemischer Reaktionen bestätigt. So wurde z.B. durch Hydrolyse der Butylgruppe des N^2 -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclins durch starke Mineralsäuren das 6-Deoxy-5-hydroxy-tetracyclin erhalten. Das IR-Spektrum der Ausgangsverbindung N^2 -tert.-Butyl-11a-halo-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin ist durch die Absorption bei $3,38 \mu$, welche C-H-Vibrationen entspricht, und durch ein sehr starkes Band bei $5,7 \mu$, welches für C_{12} -Ketone des Tetracyclins typisch ist, charakterisiert. Im dehalogenierten Produkt, d.h. in N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin, ist das Band bei $5,7 \mu$ nicht mehr anwesend.

Das UV-Spektrum des N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclins ist durch ein breites Maximum bei 250 nm, typisch für 6-Methylen-tetracycline, und durch ein Maximum bei 342 nm, das die Möglichkeit der Entstehung von Anhydroderivaten ausschließt, charakterisiert. Die NMR-Spektren der neuen Verbindungen haben ein ausgeprägtes Band bei $1,53 \delta$, was die Anwesenheit der tert.-Butylgruppe kennzeichnet.

Tabelle 1

Minimale Hemmungskonzentration (mcg/ml)

Mikroorganismus	1	2	3	4
Staphylococcus aureus ATCC 6538-p	0,5	0,5	0,5	0,5
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	5,0	2,5	2,0	5,0
Micrococcus pyogenes aur. NCTC 2097	0,5	2,5	2,5	1,0
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0,5	2,0	1,5	0,5
Sarcina lutea ATCC 9341	0,5	5,0	-	-
Escherichia coli ATCC 10536	0,5	50,0	50,0	1,0
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,75	1,0	0,1	0,05
Bacillus cereus var. myc. ATCC 11778	0,5	0,1	0,1	0,5
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	0,1	2,0	1,5	0,5
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490	1,0	50,0	50,0	10,0
1. 6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin				
2. N ² -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin				
3. N ² -tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin				
4. 6-Deoxy-5-hydroxy-tetracyclin				

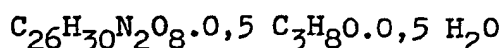
In Versuchen in vitro haben die neuen Verbindungen eine hohe antimikrobielle Aktivität gegen einige Mikroorganismen gezeigt. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Bestimmung der minimalen Hemmungskonzentration (MIC) dargestellt. Das Testen wurde durch die Methode der Reihenverdünnung auf Nährsubstrat ausgeführt. Aus der Tabelle ist es ersichtlich, daß die in-vitro-Aktivität der neuen Verbindungen auf einige Mikroorganismen in der Größenordnung der entsprechenden Ausgangsverbindungen liegt, während bei anderen (z.B. Staph. epidermidis und B. cereus var. myc.) die Aktivität stärker ausgeprägt ist.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert.

Beispiel 1

N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin

0,53 g (1 mMol) N^2 -tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 50 ml Methanol und 0,1 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und in den Kathodenraum einer elektrolitischen Zelle gegeben, die aus einem Gefäß mit einem Volumen von etwa 100 ml mit einer Quecksilberkathode und Platinanode besteht. Neben die Quecksilberoberfläche ist die Referenzelektrode (ZKE) angelehnt und die Dehalogenierung wird unter Rühren bei einem kontrollierten Potential von -0,40 V gegenüber ZKE ausgeführt, bis polarographisch festgestellt wird, daß das Band, das der Dehalogenierung von Chlor in 11a-Stellung entspricht, verschwunden ist. Die dehalogenierte Lösung wird unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Durch die Umkristallisation aus Isopropanol wird N^2 -tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin erhalten.



berechnet: C 61,70 %, H 6,34 %, N 5,22 %

gefunden: C 61,76 %, H 6,20 %, N 5,72 %

909842/0573

BEST AVAILABLE COPY

- 10 -

2820983

IR (CHCl₃) 3,38 μ

UV (0,01 N HCl/Methanol) 250, 342 nm

NMR (CF₃COOH) δ 1,53 (s), δ 5,35 (s), δ 5,6 (s)

Rf (Kieselgel, Aceton-Äthylacetat-Wasser 8:4:1,2) 0,66

Beispiel 2

N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin

0,575 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-brom-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden wie im Beispiel 1 in 50 ml Methanol gelöst, dehalogeniert und isoliert. Das erhaltene N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin ist mit dem Produkt aus Beispiel 1 identisch.

Beispiel 3

N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin

0,53 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 20 ml Methanol gelöst, die Lösung wird mit 0,25 g (1 mMol) Triphenylphosphin versetzt und 30 Minuten bei 60°C gerührt. Beim Durchlassen der dehalogenierten Lösung durch eine mit Amberlite A-15 gefüllte Kolonne und Eluieren der adsorbierten Substanz wird durch übliche Methoden N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin erhalten, das mit dem im Beispiel 1 gewonnenen Produkt identisch ist.

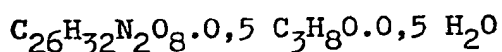
Beispiel 4

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

0,5 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 20 ml Methanol gelöst, eine Katalysatorsuspension, die 0,13 g (0,5 mMol) Triphenylphosphin und 0,024 g (0,09 mMol) Rhodiumtrichlorid in 10 ml Methanol enthält, wird zugegeben und es wird bei einem Wasserstoffdruck von 75 atm 4 Stunden bei 50 bis 55°C hydriert. Das

909842/0573

hydrierte Gemisch wird abgekühlt, filtriert und bis zur Trockne eingedampft. Durch Suspendierung des hydrierten Produktes in Diäthyläther wird der in Diäthyläther lösliche Katalysator entfernt und dann durch Umkristallisation aus Isopropanol N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin erhalten.



berechnet: C 61,20 %, H 6,91 %, N 5,19 %

gefunden: C 61,27 %, H 6,85 %, N 5,33 %

IR (CHCl₃) 3,37 μ

UV (0,01 N HCl/Methanol) 267, 351 nm

NMR (CF₃COOH) δ 1,53 (s)

Rf (Kieselgel, Aceton-Äthylacetat-Wasser 8:4:1,2) 0,76

Beispiel 5

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

0,5 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 30 ml Methanol gelöst, mit 0,13 g (0,5 mMol) Triphenylphosphin und 0,024 g (0,09 mMol) Rhodiumtrichlorid versetzt und 24 Stunden bei 50°C und 5 atm hydriert. Das hydrierte Gemisch wird filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Durch Behandlung des Trockenrückstandes mit Diäthyläther und Umkristallisation aus Isopropanol wird N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin isoliert, das mit der im Beispiel 4 gewonnenen Verbindung identisch ist.

Beispiel 6

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 50 ml Methanol gelöst und dehalogeniert, wie es im Beispiel 1 angegeben wird. Die Reaktionslösung wird dann in einen Hydrierkolben nach Parr

909842/0573

gegeben, mit 0,9 g 5%-igem Rhodium auf Kohle (0,44 mMol) und 0,32 g (1,21 mMol) Triphenylphosphin versetzt und 20 Stunden bei 70°C und 3,5 atm hydriert. Das Hydriergemisch wird filtriert und wie im Beispiel 4 behandelt.

Beispiel 7

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden dehalogeniert, wie es im Beispiel 1 angegeben wird. Die dehalogenierte Lösung wird mit 0,9 g 5%-igem Rhodium auf Kohle (0,44 mMol) und 0,32 g (1,21 mMol) Triphenylphosphin versetzt und 5 Stunden bei 50°C und 50 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 8

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 50 ml Methanol gelöst und es wird wie im Beispiel 1 dehalogeniert. Die Reaktionslösung wird mit 0,35 g (1,3 mMol) Triphenylphosphin und 0,5 g 10%-igem Rhodium auf Kohle (0,49 mMol) versetzt und 18 Stunden bei 50°C und 5 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 9

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

0,53 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden wie im Beispiel 1 dehalogeniert, die Reaktionslösung wird mit 0,13 g (0,5 mMol) Triphenylphosphin und 0,03 g (0,11 mMol) Rhodiumtrichlorid versetzt und 24 Stunden bei 50°C und 5 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird filtriert und wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 10

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

0,53 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden wie im Beispiel 1 dehalogeniert, die dehalogenierte Lösung wird mit 0,13 g (0,5 mMol) Triphenylphosphin und 0,03 g (0,11 mMol) Rhodiumtrichlorid versetzt und 5 Stunden bei 50°C und 75 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 11

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

0,53 g (1 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 30 ml Methanol gelöst und dehalogeniert, wie es im Beispiel 3 beschrieben ist. Die dehalogenierte Lösung wird mit 0,13 g (0,5 mMol) Triphenylphosphin und 0,024 g (0,09 mMol) Rhodiumtrichlorid versetzt und 5 Stunden bei 50°C und 75 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 12

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden in 80 ml Methanol gelöst, mit 1,2 g (4,6 mMol) Triphenylphosphin versetzt und 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die dehalogenierte Lösung wird noch mit 40 ml Methanol, 0,63 g (2,3 mMol) Triphenylphosphin und 0,11 g (0,42 mMol) Rhodiumtrichlorid versetzt und 24 Stunden bei 50°C und 5 atm hydriert. Die hydrierte Lösung wird wie im Beispiel 6 behandelt.

Beispiel 13

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-

hydroxy-tetracyclin werden in 30 ml Methanol und 4 ml Wasser gelöst, mit 1,2 g (4,6 mMol) Triphenylphosphin versetzt und 30 Minuten bei 60°C gerührt. Nach der beendeten Dehalogenierung wird die Hydrierung und Isolierung wie im Beispiel 6 durchgeführt.

Beispiel 14

N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

2,44 g (4,6 mMol) N²-tert.-Butyl-11a-chlor-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin werden wie im Beispiel 13 dehalogeniert und dann wird die dehalogenierte Lösung hydriert, wie es im Beispiel 7 beschrieben ist.

Beispiel 15

6-Deoxy-5-hydroxy-tetracyclin

1 g (2 mMol) N²-tert.-Butyl-6-deoxy-5-hydroxy-tetracyclin wird in 10 ml 48 %-iger Bromwasserstoffsäure suspendiert und 4 Stunden unter Erwärmen bis 70°C gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig in ein Gemisch aus 300 ml Wasser und Eis gegossen, wobei ein flockiger Niederschlag ausfällt. Aus der entstandenen Suspension wird 6-Deoxy-5-hydroxy-tetracyclin dreimal mit 300 ml n-Butanol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser, gesättigt mit n-Butanol, gut gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem trockenen Rückstand eingedampft. Durch Umkristallisation aus einem Methanol-Wasser-Gemisch (1:1) unter Zusatz von Sulfosalicylsäure wird 6-Deoxy-5-hydroxy-tetracyclin-sulfosalicylat isoliert.